ITEM 181 : REACTION INFLAMMATOIRE

Réaction inflammatoire = réponse immunitaire innée : mécanisme de défense de l'organisme mis en place en cas d'agression. Témoin d'une **pathologie organique** mais n'est **pas spécifique**
- ¼ voire 1/3 des patients hospitalisés ; 3ème cause de mortalité dans les pays développés
- Action cérébrale : **hyperthermie, anorexie, asthénie, somnolence**
- Action endothéliale : modification du tonus, de la perméabilité et de l'adhésivité vasculaire permettant la migration des leucocytes circulants dans les tissus ➝ **signes inflammatoires locaux** (rougeur, douleur, tuméfaction, chaleur)
- Action hépatique : production de **protéines de la phase aiguë** (syndrome inflammatoire biologique)
- **3 phases :**
  . Phase d'initiation (reconnaissance d'une agression par les PNN et les monocytes/macrophages ; Activation de la **coagulation**, du **complément** et du **système contact**)
  . Phase d'amplification (augmentation de la **perméabilité vasculaire ;** médiateurs lipidiques (phospholipase A2) et **cytokines** (IL1, IL6, TNFalpha)
  . Phase résolutive (fibroblastes/macrophages attirés par des cytokines et des facteurs de croissance (remodelage de la MEC / néovascularisation) = **Réparation tissulaire**

N.B : Cette dernière phase peut être incomplète et entrainer la chronicité du syndrome inflammatoire +++

Médiateurs

= Libérées par les tissus endommagés/stressés et par les cellules (mastocytes, macrophages, phagocytes…)
- **Amines vasoactives** : **histamine, sérotonine, kinine** (bradykinine ++)
- **Radicaux libres, NO**
- **Protéines du complément** : - Anaphylatoxine = induisent l'inflammation : **C4a, C5a, C3a**
  - Opsonisation : **C3b**
  - Protéines du complexe d'attaque membranaire : **C5b, C6 à C9**
- **Lipidiques** : phospholipase A2 (acide arachidonique), Cox-2 (prostaglandine pro-inflammatoire), lipo-oxygénase
- **Protéines inflammatoires hépatiques** : CRP, SAA, α1-antitrypsine, haptoglobine, fibrinogène, céruléoplasmine
- **Cytokines pro-inflammatoires** (macrophages ++) : TNFα, IL1, IL6, IL12, IL15, IL18
- **Cytokines anti-inflammatoires** (lymphocytes T, surtout Th2 ++) : IL4, IL10, IL11, IL13, TGF-β

Manifestations

C

➝ Aucun signe clinique n'est pathognomonique d'un état inflammatoire
- **Fièvre** : après un repos de 15-20 minutes, avant toute prise d'antipyrétique, avec mesure du pouls et de la PA
- **Anorexie, amaigrissement** : ↗ consommation d'énergie (fièvre, ↗ synthèse protéique, catabolisme musculaire)
- **Asthénie, somnolence**
- **Douleur** : - Spécifique : localisation variable selon l'organe atteint
  - Non spécifique : **arthromyalgies**, **céphalées**
- **Signes locaux** en cas d'atteinte d'organe superficiel (peau, arthrite…) : **rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur**

Bio

Syndrome inflammatoire biologique : non spécifique, marqueur évolutif de la pathologie sous-jacente
= 2 critères/3 : ↗ **CRP** (cinétique rapide) et ↗ **VS** et ↗ **haptoglobine** et/ou **fibrinogène** (cinétique lente)

Electrophorèse des protéines sériques
- **Hyper-α-globulinémie** : - Migration de l'orosomucoïde et de l'α1-anti-chymotrypsine en **α1**
  - Migration de l'haptoglobine et de la céruléoplasmine en **α2**
- Migration du fibrinogène en **β** et de la CRP en **γ** : sans influence sur le profil de l'EPP
- En cas d'inflammation prolongée : **hypoalbuminémie**

Vitesse de sédimentation des GR

= Distance parcourue en 1h par des GR sédimentant naturellement dans un tube ➝ agrégation favorisée par les protéines de la phase aiguë de l'inflammation (principalement le fibrinogène (50%)) : méthode simple, peu coûteuse, mais limitée (Se = 50%, Sp = 97%)
- **Technique de Westergreen** (la plus utilisée) : 1,6 mL de sang pour 0,4 mL de citrate, versé dans un tube de 2,5 mm de diamètre et 300 mm de hauteur, sur un support vertical immobile
- Résultat = hauteur de plasma libéré après sédimentation des GR, en mm, à 1h, 2h et 24h

Variation physiologique
= ↗ chez les personnes âgées et les femmes : **formule de Miller**
- N = **âge/2** chez l'homme : moyenne = 15 mm < 50 ans, 20 mm > 50 ans
- N = **(âge + 10)/2** chez la femme: moyenne = 20 mm < 50 ans, 30 mm > 50 ans

Elévation	Diminution
- **Syndrome inflammatoire** - **Grossesse** (en dernière partie : du 4ème mois à 4 semaine post-partum) - **Anémie** - **Hémolyse auto-immune, macrocytose** - **Hypercholestérolémie, obésité** - **Insuffisance rénale, syndrome néphrotique** - **Hypergammaglobulinémie** : cirrhose, pic monoclonal…	- **Polyglobulie** - **Microcytose, drépanocytose** - **Hyperleucocytose** > 50 G/L - **Hyperviscosité** - **Hypofibrinogémie congénitale** - **Cryoglobulinémie** - **Corticothérapie** à forte dose - **Insuffisance cardiaque** - **Cachexie**

Manifestations — Bio — *Dosages spécifiques des protéines de l'inflammation*

NFS

- **Anémie inflammatoire** en cas de réaction inflammatoire prolongée (**> 3 semaines**) : par non-transport du fer dans les GR et accumulation dans les réserves : **normocytaire**, voire **microcytaire**, **normochrome**, **non régénérative**
- **Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles** par action de **l'IL1** sur les précurseurs granuleux médullaires : inconstante, généralement liée à une infection bactérienne, mais peut être observée en dehors de toute infection bactérienne
- **Hyperplaquettose** par action de **l'IL6** sur les précurseurs mégacaryocytaires médullaires : jusqu'à **1000 G/L**, proportionnelle à la durée de l'inflammation

- **Protéine de l'inflammation** = dont la concentration augmente de **> 25%** au cours de la 1ère semaine suivant le début de la réaction inflammation (action hépatique de l'IL1, IL6 et du TNFα)

Protéine	Mobilité	PM (kDa)	½ vie	Norme (g/L)	Fonction
CRP	γ	21,5	1 jour	6.10^3	Transport
Protéine amyloïde sérique A	α1	12	1 jour	5.10^3	Transport
Haptoglobine	α2	86	4 jours	0,8 à 2	Transport
Orosomucoïde	α1	40	2 jours	0,5 à 1	Transport
Fibrinogène	β, γ	340	4 à 6 jours	2 à 4	Coagulation
Céruléoplasmine	α1	135	2 jours	0,2 à 0,6	Transport
α1-anti-trypsine	α1	54	4 jours	2 à 3,5	Antiprotéase
α1-anti-chymotrypsine	α1	68	?	1 à 1,5	Antiprotéase

Concentration

Conc. x 1,5	Conc. x 3	Conc. x 500	Conc. diminuée
- **Céruléo-plasmine** - **C3, C4**	- **Orosomucoïde** - **α1-anti-trypsine** - **Haptoglobine** - **α1-anti-chymotrypsine** - **Fibrinogène**	- **Protéine C-réactive (CRP)** - **Protéine amyloïde sérique A (SAA)**	- **Albumine** - **Préalbumine** - **Transferrine**

Cinétique

Cinétique rapide	Cinétique intermédiaire	Cinétique lente
= ↗ en **8h** et demi-vie de 12-24h - **CRP** - **SAA** - **α1-antichymotrypsine**	= Demi-vie de 1 à 5 jours - **Haptoglobine** - **Orosomucoïde** - **C3**	= Demi-vie > 5 jours - **Fibrinogène** - **Albumine** - **Transferrine**

Intérêt clinique

- Confirmer un syndrome inflammatoire à VS normale (polyglobulie, cryoglobulinémie…)
- **Suivi rapide de l'efficacité thérapeutique** (**CRP** surtout)
- Intérêt étiologique :
  - . **CRP > 150** et ↗ **PNN** : **infection bactérienne** dans **60%** des cas
  - . Ne suit pas l'inflammation au cours du **lupus** : oriente vers une poussée lupique si CRP < 60, ou une surinfection bactérienne si CRP > 100 en cas de fièvre et syndrome inflammatoire chez un patient lupique

↗
- **Prise d'œstrogènes**

↘
- **Insuffisance hépatocellulaire** sévère
- **Hémolyse intravasculaire** (↘ haptoglobine)
- **Syndrome néphrotique** (↘ orosomucoïde)
- **Carence martiale** (↘ ferritine)
- **Déficit génétique** (↘ α1-anti-chymotrypsine, céruléoplasmine, haptoglobine)

Profil protéique inflammatoire

→ Le dosage d'une protéine isolée peut conduire à certaines erreurs d'interprétation :
- Dosage simultané possible de plusieurs protéines : **CRP, albumine, haptoglobine, orosomucoïde, transferrine, C3, C4, immunoglobuline**
- Couplage de plusieurs techniques : **EPS, fibrinogène, CRP, ferritine**

Pro-calcitonine

= Protéine à cinétique rapide = ↗ dès **3h**
- Principalement augmentée en cas **d'infection bactérienne, parasitaire** ou **fungique**
- Peu modifiée au cours des **infections virales** ou des **maladies inflammatoires**

→ Utile en situation d'urgence, d'autant plus que son augmentation est corrélée à la sévérité de l'infection bactérienne

<table>
<tr><td rowspan="2">Manifestations</td><td>Bio</td><td>Dosages spécifiques</td><td>Pro-calcitonine</td><td>Orientation</td><td colspan="3">- < 0,10 = absence d'infection bactérienne
- 0,10 à 0,25 = infection bactérienne peu probable
- 0,25 à 0,50 = infection bactérienne possible
- > 0,50 = infection bactérienne probable
- > 2 (jusqu'à 100) : infection bactérienne sévère, sepsis, défaillance multiviscérale
➙ Faux positif de 0,50 à 2 : SRIS, polytraumatisme, brûlures</td></tr>
<tr><td colspan="3">A long terme</td><td colspan="4">- Amylose AA (infection torpide, MAI non contrôlée) : dépôts extracellulaires fibrillaires de produits de dégradation de la protéine SAA formant des feuillets β-plissés ➙ atteinte rénale ++, cardiaque…
- Risque cardiovasculaire : facteur de risque d'athérosclérose</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Bilan étiologique</td><td colspan="7">- Généralement : tableau clinique au 1er plan avec syndrome inflammatoire biologique confirmant l'organicité
- Parfois : syndrome inflammatoire biologique de découverte fortuite, sans signe clinique spécifique</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Diagnostic simple</td><td colspan="2">Faux syndrome inflammatoire</td><td colspan="4">= Un seul test anormal, sans réel syndrome inflammatoire
- ↗ VS isolée : anémie, dysglobulinémie, syndrome inflammatoire en voie de résolution</td></tr>
<tr><td colspan="2">Etiologie simple</td><td colspan="4">= Orientation clinique évidente, confirmé par des examens paracliniques dirigés
- Suivi du syndrome inflammatoire : efficacité thérapeutique, guérison, rechute</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Diagnostic difficile</td><td colspan="3">- Infection aiguë : septicémie, pneumopathie, pyélonéphrite, prostatite, méningite, encéphalite, spondylodiscite, arthrite…
- Infection chronique : endocardite d'Osler, tuberculose, abcès froid, diverticulite intestinale, maladie de Whipple, maladie de Castleman…
- Néoplasie : - Hémopathie : surtout lymphome, de haut grade
- Tumeur solide : cancer hépatique (primitif ou MT), cancer rénal, colorectal, prostatique…
- Maladie inflammatoire : PR, SPA, maladie de Still de l'adulte, myosite et dermatomyosite, lupus érythémateux disséminé, vascularite (Horton, périartérite noueuse, micropolyangéite, Wegener, Churg-Strauss, Behçet), polychondrite, maladie de Crohn, RCH, fibrose rétropéritonéale, dissection aortique chronique, fièvre méditerranéenne familiale, TRAPS…</td></tr>
<tr><td colspan="2">Causes fréquentes</td><td colspan="4">➙ 11 étiologies dans 2/3 des fièvres prolongées
- Tuberculose - Lupus - Maladie de Crohn
- Endocardite infectieuse - Maladie de Still - Lymphome
- Abcès profond (abdominal) - Maladie de Horton - Médicamenteuse
- CMV/EBV - Sarcoïdose</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="5">- Reprise de l'interrogatoire : atcds, mode de vie, loisir, animaux domestiques, notion de voyage…
- Examen clinique complet minutieux</td></tr>
<tr><td>PC</td><td>1ère intention</td><td colspan="4">- Hémoculture systématique (même chez un patient apyrétique)
- NFS, bilan hépatique, bilan rénal, protéinurie/24h
- Quantiféron/IDR
- ECBU
- Sérologies orientées : Mycoplasme, Brucella, Legionella, Coxiella burnetii, VIH, CMV, EBV (répétées à 15 jours d'intervalle)
- Bilan immunologique : Ac anti-nucléaires, FR, CH50, fraction du complément
- Dosage du PSA
- RP
- Echographie abdominale et pelvienne
- Rx des sinus, panoramique dentaire
- Rx sacro-iliaque
- Parfois TDM thoraco-abdomino-pelvien en 1ère intention</td></tr>
<tr><td>2nd intention</td><td colspan="4">- Renouveler le bilan initial : bilan biologique, hémocultures, Rx
- Ferritinémie
- TSHus
- Recherche de BK (crachat, selle, moelle osseuse, urines…)
- TDM thoraco-abdomino-pelvien
- TEP-scan
- Echographie cardiaque transthoracique ± transoesophagienne
- Biopsie ostéomédullaire + myéloculture
- Biopsie d'artère temporale si patient > 55 ans (même en l'absence de symptômes)</td></tr>
<tr><td>En 3ème intention</td><td colspan="4">- Endoscopie digestive
- Fibroscopie bronchique ± LBA
- EMG des membres</td></tr>
</table>

	Diagnostic difficile	Si bilan négatif	- **Etat général conservé** : **surveillance** à **3 mois, 6 mois, 1 an**, jusqu'à disparition du syndrome inflammatoire (2/3 des cas) ou découverte d'une pathologie - **Etat général altéré** : **traitement d'épreuve** par **antibiothérapie**, **antituberculeux** ou **corticoïdes** selon l'orientation